

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1940

THÈSE

N°

207

POUR LE

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Jean LINGLIN

Né le 2 Août 1908, à BÉTHUNE (Pas-de-Calais).

MÉNINGITE CÉRÉBRO-SPINALE

&

DÉRIVÉS ORGANIQUES DU SOUFRE

(A propos de deux cas de Méningite cérébro-spinale du nourrisson
ayant résisté à la sérothérapie, guéris par le 1162 F.)

Président : M. LEREBoullet, Professeur.

IMPRIMERIE LOÏEZ

47-49, rue du Maréchal Pétain, SAINT-OMER

1940

71/2

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1940
—

THÈSE

N°

POUR LE

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Jean LINGLIN

Né le 2 Août 1908, à BÉTHUNE (Pas-de-Calais).

MÉNINGITE CÉRÉBRO-SPINALE

&

DÉRIVÉS ORGANIQUES DU SOUFRE

(A propos de deux cas de Méningite cérébro-spinale du nourrisson
ayant résisté à la sérothérapie, guéris par le 1162 F.)

Président : M. LEREBoullet, Professeur.

IMPRIMERIE LOYEZ
47-49, rue du Maréchal Pétain, SAINT-OMER

1940

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	PASTEUR-VALLÉRY- RADOT.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LEVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	ABRAMI.
	FIESSINGER.
	LOEPER.
	RATHERY.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale ..	LAIGNEL- LAVASTINE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	CUNÉO.
	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LÉVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	HARVIER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance Médico-sociale	N...
	HAZARD.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIÉ.
	VERNE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE	Pathologie chirurgicale.
BARIÉLY	Pathologie médicale.
BERNARD Étienne.	Pathologie médicale.
BESANÇON Justin.	Hydrologie.
BOUJONNET	Bactériologie.
BOULANGER	Chimie.
BOULIN	Pathologie médicale.
BROUET	Pathologie médicale.
BULLIARD.	Histologie.
CACHERA	Pathologie médicale.
CORDIER	Anatomie.
COSTE	Pathologie médicale.
COUVELAIRE Rog.	Urologie.
DELARUE	Anatomie pathologique.
DELAY	Pathologie médicale.
DEGREZ H.	Physique.
DESOILLE	Médecine légale.
DIGONNET	Obstétrique.
DOGNON	Physique.
FÈVRE	Pathologie chirurgicale.
FUNCK-	
BRENTANO ..	Pathologie chirurgicale.
GALLIARD	Parasitologie.
GARCIN	Pathologie médicale.
M ^{lle} GAUTHIER-	
VILLARS.	Anatomie pathologique.
GAYET	Physiologie.
DE GENNES	Pathologie médicale.

MM.

GIROUD	Histologie.
HAGUENAU	Pathologie médicale.
HALPHEN	Oto-rhino- laryngologie.
JOANNON	Hygiène.
LACOMME	Obstétrique.
LANTUÉJOUL ..	Obstétrique.
LAVIER	Parasitologie
LELONG	Pathologie médicale.
LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
LENÈGRE	Pathologie médicale.
M ^{lle} J. LÉVY	Pharmacologie
MARCHAL	Pathologie médicale.
MÉNÉGAUX	Pathologie chirurgicale.
MOLLARET	Pathologie médicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
PATEL	Pathologie chirurgicale.
PETIT-	
DUTAILLIS ..	Pathologie chirurgicale.
RENARD	Ophtalmologie.
RICHET	Physiologie.
SÈNÈQUE	Pathologie chirurgicale.
SICARD	Pathologie chirurgicale.
SOULIE	Pathologie médicale.
SUREAU	Obstétrique.
TURPIN	Pathologie médicale.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT .	Physiologie.
GUÉNIOT	Obstétrique.
HEITZ-BOYER ...	Pathologie chirurgicale.

MM.

LARDENNOIS .	Pathologie chirurgicale.
LE LORRIER ..	Obstétrique.
NEVEU-	
LEMAIRE ..	Parasitologie.
VAUDESCAL	Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE ...	} Clinique médicale.	BASSET	} Pathologie chirurgicale.
BRULÉ		BROCQ	
CATHALA		CADENAT	
CHABROL		GATELLIER	
CHEVALLIER		DE GAUDART-	
DONZELOT		D'ALLAINES ..	
DUVOIR		LEVEUF	
GASTINEL		MOULONGUET .	
HUGUENIN		MOURE	
LAROCHE G.....		QUENU	
LIAN			
MOREAU			
PIÉDELIÈVRE ...			
SÉZARY			
MM.	} Clinique obstétricale.		
ECALLE			
METZGER			
PORTES			
VIGNES			

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé.	Éducation physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 Décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans des dissertations qui lui sont présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE

(In Memoriam).

Trop tôt enlevé à notre affection. Témoignage de profond amour filial et de fervente admiration pour une vie toute de droiture et de travail.

MEIS ET AMICIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LEREBoullet

Professeur d'Hygiène et de Clinique
de la Première Enfance
Médecin de l'Hospice des Enfants assistés
Membre de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'Honneur

*Qui nous a fait le grand honneur d'accepter
la présidence de cette Thèse.*

Hommage très respectueux.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR A. HOVELACQUE

Chef des Travaux Anatomiques
de la Faculté de Médecine

(In Memoriam).

Il voulut bien nous admettre en son laboratoire de la Faculté, nous dispensa son enseignement magistral et nous honora de son amitié.

A MONSIEUR LE DOCTEUR S. OBERLIN

Chirurgien des Hôpitaux de Paris

Le premier maître que nous eûmes le bonheur de connaître au cours de nos études médicales. Il nous marqua son amitié et sa sollicitude agissantes. Nous lui rendons ici un trop faible témoignage de notre gratitude et respectueuse affection.

A MONSIEUR LE DOCTEUR J.-J. GOURNAY

Ancien Chef de Clinique de la F. M. de Paris
Médecin-Chef de l'Hôpital de Montfermeil

*J'estimerai à l'égal de mon père celui qui
m'a enseigné la médecine.*

(Serment d'HIPPOCRATE).

A TOUS MES MAITRES

DE LA FACULTÉ ET DES HOPITAUX

AVANT-PROPOS

Cette thèse paraîtra bien modeste à ceux de nos collègues qui nous feront l'honneur de la lire... Nous nous proposons auparavant de traiter un sujet plus vaste et plus utile, celui-ci n'étant qu'un chapitre parmi tant d'autres, de thérapeutique en matière de méningite cérébro-spinale. Les hostilités ont interrompu ce travail où nous nous proposons de traiter de la toxicité des médicaments chimiques et tout particulièrement des dérivés soufrés dont l'essor actuel nécessitait bien quelques pages de réflexion. Nous espérons qu'en des heures meilleures et dans la sérénité du temps de paix, un autre que nous reprendra ce sujet que nous n'avons pu mener à bien.

A propos de deux cas de méningite cérébro-spinale qui ont déjà fait l'objet de communications, tant à la Société de Thérapeutique en collaboration avec le Docteur Jacques Odinet (Séance du 14 Décembre 1938) qu'au journal « La Médecine Infantile » avec le Docteur J.-J. Gournay (Juillet 1939), nous nous sommes efforcés de dégager quelques conclusions thérapeutiques.

En tête de cet ouvrage, il nous plait de rendre un particulier hommage à Monsieur le Docteur Gournay, notre Maître, qui nous aida toujours de ses conseils éclairés et nous honora de son amitié. Il nous enseigna l'art de la Médecine et nous apprit à l'aimer. Qu'il nous permette de l'en remercier, tout en nous excusant d'associer son nom à un travail aussi modeste.

JEAN LINGLIN,

Aux Armées, 1^{er} Octobre 1939.

INTRODUCTION

Abandonnée à elle-même, la méningite cérébro-spinale s'accompagne d'une mortalité de 70 à 80 %, laquelle monte à 95 et 100 % chez le nourrisson.

La sérothérapie fit varier ces statistiques dans des proportions considérables puisque, en n'y comprenant pas les enfants de moins d'un an, celles-ci montrèrent que la mortalité variait de 14,5 % (DOPTER) à 32 % (Hôpital Pasteur).

C'était là un énorme progrès. Mais, depuis 1923, les statistiques accusent un fléchissement net. Nous ne nous attarderons pas à en rechercher et considérer les causes. Nous nous bornerons à constater qu'à partir de cette date la mortalité atteint pour certains auteurs le taux fantastique de 80 %, c'est-à-dire celui d'avant la sérothérapie et MARQUEZY pouvait dire en 1935 :

« La sérothérapie doit rester l'acte essentiel, mais il faut
« se rappeler que la sérothérapie la mieux conduite peut
« rester impuissante. Il ne faut pas actuellement s'obstiner
« à prolonger les injections de sérum ; quand la sérothé-
« rapie bien maniée doit agir, son action est généralement
« assez rapide ».

Le professeur LEMIERRE, dans son rapport à l'Académie de Médecine sur la prophylaxie des maladies contagieuses pour l'année 1934, montra que, pour le département de la Seine, la mortalité par méningite cérébro-spinale fut de 47 %, et cela malgré des conditions particulièrement favorables à l'identification des méningocoques et à l'application précoce d'une sérothérapie spécifique.

Et le même auteur d'ajouter lors d'une discussion de la Société Médicale des Hôpitaux :

« Nous avons connu le temps où, après une seule injection intra-rachidienne de sérum, l'amélioration était si
« évidente que l'efficacité du sérum ne pouvait être mise

« en doute. Il n'en est plus de même aujourd'hui. Malgré
« l'identification exacte du méningocoque en cause et l'em-
« ploi d'un sérum étroitement spécifique, on ne constate
« plus ces améliorations subites et ceci, que le méningo-
« coque A ou que le méningocoque B soient en cause, la
« répétition des injections intra-rachidiennes de sérum
« pendant huit jours, quinze jours même, n'est pas le plus
« souvent plus heureuse ».

Ces résultats appelaient une thérapeutique nouvelle. C'est alors que naquit la chimiothérapie antiméningococcique.

Nous avons été amenés à soigner, alors que nous étions interne à l'Hôpital de Montfermeil deux cas de méningite cérébro-spinale du nourrisson rebelles à la sérothérapie. Nous les avons vu guérir par les sulfamides. Ils ont été à l'origine d'études théoriques et cliniques qui sont à la base de cette thèse.

CHAPITRE PREMIER

LES DÉRIVÉS ORGANIQUES DU SOUFRE

leur Structure Chimique ses Relations avec leur Activité Thérapeutique

Depuis quelques années la chimiothérapie avait fait naître quelques espoirs dans le traitement des maladies microbiennes. On avait, en particulier, enregistré quelques succès dans l'emploi des dérivés du jaune d'acridine (gonacrine) et du chlorhydrate d'optochine. Mais ces espoirs se sont surtout réalisés par l'introduction dans la thérapeutique antimicrobienne des composés sulfamidés dont l'activité bactéricide est aujourd'hui bien connue.

Avant d'aborder le chapitre de l'expérimentation, tant au laboratoire qu'en clinique, des différents dérivés du soufre dont l'efficacité bactéricide apparaît maintenant évidente, il nous paraît utile de fournir à leur sujet quelques précisions relatives à leur structure chimique.

Bien que leur activité thérapeutique semble procéder d'un même groupement chimique, pour plus de commodité dans la présentation des différents médicaments sulfurés ayant résisté à l'expérimentation clinique nous les avons répartis en trois groupes :

Les azoïques ;

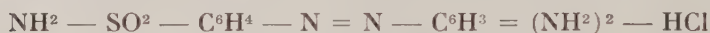
Les amines aromatiques à fonction sulfamide ;

Les sulfones.

LES AZOÏQUES.

Ce sont les médicaments sulfurés dont la molécule contient le groupement colorigène — N = N —

Historiquement, c'est par les azoïques qu'ont été introduits les dérivés sulfamidés dans la thérapeutique microbienne. Le premier corps qui avait été expérimenté, dès 1919, par JACOBS et HEIDELBERGER, fut la para-sulfamido-phényl-hydro-cupréine. (Journal of Amer. Chemistry Soc. 1919. 41. 2185). Mais les travaux de ces deux auteurs furent sans lendemain, et, en réalité, tout le mérite de cette introduction, qui date de 1935, revient aux auteurs allemands MIETZCH et KLARER pour l'étude chimique et à DOMAGK pour l'expérimentation antistreptococcique, avec le chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine :



Depuis la chimiothérapie bactérienne s'est peu à peu enrichie de nombreux corps qui ont été proposés pour l'expérimentation clinique, et ceux qui se sont maintenus dans cette thérapeutique sont parmi les azoïques :

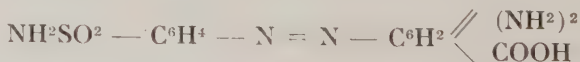
le chlorhydrate de sulfamido chrysoïdine, ou prontosil, ou rubiazol



le prontosil soluble



le rubiazol actuel ou rubiazol de Girard, ou carboxy-sulfamido-chrysoïdine



Dans ces trois composés, la fonction azoïque commune est fixée à un même groupement phényl-sulfamide — NH₂SO₂ — C⁶H₄ —

Monsieur et Madame TREFOUEL, NITTI et BOVET dans le laboratoire de M. FOURNEAU ont eu le grand mérite de mon-

trer que dans ces molécules, la fonction azoïque ne joue pas un rôle indispensable ; que l'activité bactéricide dépend uniquement du groupement commun amino-phényl-sulfamide, qui, d'après ces auteurs, est libéré dans l'organisme par réduction portant sur la fonction azoïque.

Ces composés possèdent des propriétés antistreptococciques nettes, cependant, ils présentent un inconvénient assez gênant en pratique, leur élément coloré qui passe dans l'urine quand ils n'ont pas été totalement décomposés dans l'organisme ; à ce point de vue, on a pu constater que le rubiazol de Girard se décompose plus rapidement que les autres azoïques. La présence de la fonction carboxyle — COOH dans la molécule de ce dernier produit a pour effet de supprimer certains phénomènes allergiques attribuables au tri-amino-benzène libéré dans l'organisme et qui ne possède pas de propriétés antiseptiques.

DÉRIVÉS AROMATIQUES

A FONCTIONS AMINE & SULFAMIDE

Le plus simple et non le moins important de ce groupe est le para-amino-phényl-sulfamide :



classé dans la nomenclature chimiothérapique sous le numéro 1162 F. Ce composé, depuis quelques temps livré dans le commerce sous différentes formes (comprimés, solutions, poudres, pommades, suppositoires) est connu en France et à l'étranger, sous une cinquantaine de noms déposés : septoplix, néococcyll, lysococcine (France) ; astreptine (Belgique) ; colsulanyde (Angleterre) ; sulfanilamide (Amérique) ; diseptyl (Hongrie) ; prontosil album (Allemagne) ; etc.

C'est un corps blanc, bien cristallisé, sans odeur, d'une saveur amère, peu soluble dans l'eau (0.8 %), ce qui est un inconvénient pour la médication par injections, soluble dans les acides ou les alcalis en donnant des solutions fortement acides ou alcalines.

Il a été identifié comme étant le noyau actif de tous les

médicaments sulfurés. Il présente une activité polyvalente. Aussi actif que le rubiazol, dans les infections à streptocoques, cette activité s'étend avec plus ou moins d'intensité, sur une foule d'autres agents d'infection, sur lesquels les azoïques restent sans effet : sur le méningocoque, le gonocoque, le pneumocoque, le bacille typhique, le staphylocoque, le colibacille, les anaérobies, le brucella, etc... Grâce à son extrême diffusibilité qui est une des grandes causes de son efficacité, il pénètre dans le liquide céphalo-rachidien où il exerce son action antiseptique.

Actuellement, c'est le médicament le plus efficace dans les méningites non tuberculeuses, et c'est à ce produit que nous avons fait appel dans les deux cas de méningite cérébro-spinale que nous citerons plus loin.

C'est le produit de base de tous les médicaments au soufre. Il a donné naissance à deux séries de dérivés, suivant que les modifications de structure chimique ont porté sur la fonction amine ou sur la fonction sulfamide.

Dérivés de substitution sur la fonction amine.

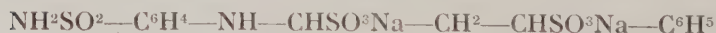
Dans ces corps, la fonction sulfamide est restée intacte, et les modifications de structure chimique ont porté sur la fonction amine fixée au noyau en position para.

Les plus connus sont :

La septazine (46 RP) ou benzyl-amino-benzène-sulfamide :



La soluseptazine (40 RP) ou para-phényl-propyl-amino-benzène sulfamide — α, γ — disulfonate de sodium :



Le pulmorex (38 RP) ou para-sulfamido-phényl-amino-formaldéhyde-bisulfite de sodium.



Le R 124 :



De ces dérivés, presque sans action sur le méningocoque, les premiers sont les plus employés.

La septazine est un composé blanc, bien cristallisé, fusible à 175° C., sans odeur, sans saveur, insoluble dans l'eau et dans la plupart des solvants.

Ce corps présente surtout une activité antistreptococcique et anticolibacillaire ; il manifeste une grande régularité d'action, aussi bien par voie sous cutanée que par voie buccale.

La substitution du radical benzyle à un hydrogène de la fonction aminogène a eu pour effet de rendre le produit moins toxique ; elle a augmenté considérablement l'écart entre la dose active et la dose toxique, en sorte que le rapport

C (dose curative)	C
— — — — —	—
T (dose toxique)	T

relatif au 1162 F, qui est égal à 1/8, il se trouve fortement diminué.

La soluseptazine est un corps blanc, soluble dans l'eau jusqu'à 20 % à la température ordinaire, en donnant une solution neutre, stérilisable, parfaitement tolérée par l'organisme, ce qui permet, en utilisant en injections des solutions à 6 %, de porter à 2 % la concentration des solutions en 1162 F.

La solubilité lui est apportée par l'introduction dans le molécule du groupement SO^3Na ; et la diminution du rapport $\frac{C}{T}$ (1/15), par la substitution d'un groupement aromatique à un hydrogène de la fonction amine.

Ce produit présente une marge de sécurité thérapeutique dépassant largement celle de l'azoïque soluble, et, plus actif que lui, il agit spécialement sur le streptocoque, le colibacille, et le gonocoque.

Le pulmorex, composé soluble dans l'eau, doit également sa solubilité supérieure à celle du 1162 F à l'incorporation du groupement SO^3Na .

En résumé, dans ce groupe de dérivés, le blocage de la fonction amine du para - amino - phényl - sulfamide n'augmente pas l'activité thérapeutique. Elle a surtout pour effet de réduire la toxicité et d'augmenter la solubilité.

Dérivés de substitution sur la fonction sulfamide.

Dans les autres dérivés, c'est la fonction amine qui est restée intacte, et les modifications ont porté sur l'azote de la fonction sulfamide.

Dans cette série, nous citerons :

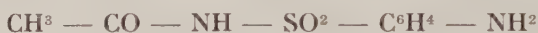
Le Dagénan, (corps 693) ou α -para-amino-phényl-sulfamido-pyridine :



L'Uliron (DB 90) ou amino-phényl-sulfamide de l'aminophényl-diméthylsulfamide :



L'Albucide ou amino-phényl-acétylsulfamide :



De ces trois dérivés, l'uliron agit sur le méningocoque, mais le plus intéressant est le Dagénan.

Celui-ci résulte de la substitution d'une molécule de pyridine à un hydrogène de la fonction sulfamide du 1162 F.

C'est un corps blanc qui fond à 192° C., très peu soluble dans l'eau à la température ordinaire (1/1000), facilement décelable par diazotation dans l'urine, le sang, le liquide céphalo-rachidien. C'est un anti-bactérien polyvalent qui manifeste une puissance thérapeutique nette. Bien que présentant une activité plus marquée sur le colibacille, le staphylocoque, le pneumocoque et le streptocoque, il agit également sur le méningocoque.

En résumé, on se rapproche davantage de la remarquable polyvalence d'activité du para-amino-phényl-sulfamide, en laissant intacte la fonction aminogène.

LES SULFONES.

Ce groupe de médicaments sulfurés est caractérisé par le groupement $-\text{SO}^2-$ unissant deux noyaux benzéniques aminés. Il forme une classe à part de produits à base de soufre particulièrement actifs.

A côté du para-diamino-diphényl-sulfone :



dont les propriétés antiseptiques furent découvertes, en même temps, en France par MM. FOURNEAU, TREFOUEL, NITTI et BOVET, et en Angleterre par BUTTLE, figure le Rodilone (1399 F) ou diacétyl-diamino-diphényl-sulfone :



Le **Rodilone** est une substance blanche très peu soluble dans les solvants, et manifestant une action nette sur le streptocoque, le pneumocoque, le gonocoque et surtout le méningocoque. Son action thérapeutique se manifeste à des doses considérablement inférieures à la dose maximum tolérée.

CONCLUSIONS.

Examinés, dans l'ensemble, ces trois groupes de composés diffèrent les uns des autres par des détails de structure infimes qui suffisent à leur concéder des propriétés particulières.

Leur activité antibactérienne commune est en rapport avec leur structure chimique. Elle nécessite le blocage de la position para de l'aminobenzène par un soufre oxydé. L'isomère méta est totalement inactif.

Les plus actifs de ces médicaments ont la valence libre de S saturée soit par NH^2 , soit par un radical phénylique, soit par une chaîne grasse substituée ou non.

Une substitution d'un radical à un hydrogène de la fonction amine réduit considérablement la polyvalence d'activité de ces composés.

Que l'activité thérapeutique soit due à une transformation de l'amino-phényl-sulfamide qui agirait directement soit sur le germe, soit sur son endotoxine, ou par l'intermédiaire de l'organisme, qui, sous son action catalytique, élaborerait les principes réellement actifs, il n'en existe pas moins que le groupement para-amino-benzène-sulfamide paraît indispensable à cette fonction bactéricide.

Nous ajoutons, pour terminer, que dans le cadre de notre étude relative à la thérapeutique de la méningite cérébro-spinale, nous avons retenu, parmi ces médicaments, ceux qui se sont montrés efficaces au point de vue expérimental et clinique dans le traitement des méningococcies :

Le para-amino-phényl-sulfamide.

L' α -para-amino-phényl-sulfamido-pyridine.

Le diacétyl-diamino-diphényl-sulfone.

CHAPITRE DEUX

EXPÉRIMENTATION AU LABORATOIRE DES DÉRIVÉS ORGANIQUES DU SOUFRE

Historique et Résultats

L'historique de l'antiseptie interne des maladies microbiennes en général et de la méningite cérébro-spinale en particulier a été fait tant de fois et par des auteurs plus qualifiés, qu'il paraît inutile d'y revenir.

L'année 1935 voit apparaître les premières communications au sujet de l'activité des dérivés organiques du soufre ; celles-ci se rapportent aux azoïques aromatiques.

Nous avons vu au chapitre précédent que M. FOURNEAU et ses collaborateurs furent amenés à conclure que l'activité bactéricide des dérivés organiques azoïques était due, non à leur fonction caractéristique colorigène, mais à leur transformation dans l'organisme, la scission de leur molécule s'effectuant sur la fonction azoïque et libérant le groupement actif amino-benzène-sulfamide ; ceci ne s'est pas trouvé en contradiction avec les résultats expérimentaux.

Les premières expérimentations sur le méningocoque sont dues à des auteurs anglais. C'est en 1936 que BUTTLE, GRAY et STEPHENSON (*The Lancet*, 6 Juin 1936, T. I, P. 1286) et surtout PROOM (*The Lancet*, 2 Janvier 1937, P. 16) ont montré que le para-amino-phényl-sulfamide agit curativement dans l'infection expérimentale provoquée par le méningocoque chez la souris blanche.

Après eux, en France, LEVADITI et VAISMAN obtinrent des résultats identiques. (C. R. des séances de la Société de Biologie de Paris, 19 Juin 1937, T. CXXV, P. 604).

Poussant plus loin l'expérimentation, PROOM et BUTTLE (The Lancet, 13 Mars 1937, P. 661) constatèrent que si on administre, per os, un gramme de sulfamide par kilogramme, après quatre heures le liquide céphalo-rachidien en contient 0.2 mgr. et le sang 0.3 mgr. par centimètre cube. La concentration obtenue (1 pour 5000) est suffisante pour provoquer, in vitro, une action sur le méningocoque en milieu de culture.

Parallèlement à ces auteurs, ROSENTHAL, BAUER et BRAHAM, puis BRAHAM et ROSENTHAL, publiaient leurs études comparées montrant l'activité des composés organiques de la sulfamide dans les infections expérimentales. (Public Health Reports des 21 et 28 Mai 1937). Ils en arrivent à cette conclusion que, chez la souris le nombre des survies observées après le traitement associé sérum-sulfamide est supérieur à la somme des survies obtenues isolément avec le sérum et avec la sulfamide.

A ce moment, l'ère de l'expérimentation au laboratoire ne pouvait être considérée comme terminée (elle ne l'est jamais et doit être de tous les instants), mais ses résultats appelaient une expérimentation clinique. Celle-ci fut au début l'œuvre des auteurs américains.

CHAPITRE TROIS

EXPÉRIMENTATION CLINIQUE DES DÉRIVÉS ORGANQUES DU SOUFRE EN MATIÈRE DE MÉNINGITE CÉRÉBRO-SPINALE Historique et Résultats

L'expérimentation clinique est assez récente et le premier travail à ce sujet, dû à SCHWENTKER, GELMAN et LONG remonte à Avril 1937 (Journal of American Medical Association, 24 Avril 1937).

Ces auteurs traitèrent onze cas de méningite cérébro-spinale et un cas de septicémie, chez des malades d'un à trente-quatre ans, avec le para-amino-phényl-sulfamide, par voie intra-rachidienne et sous cutanée.

Ils utilisèrent, à cet effet, une solution à 0.8 % préparée extemporanément par addition de 1162 F. à une solution physiologique de chlorure de sodium bouillante puis refroidie à 37° C.

Par voie intra-rachidienne, les injections furent pratiquées à la dose de 10 à 30 centimètres cubes. D'une manière générale la quantité injectée était de cinq à dix centimètres cubes inférieure au volume du liquide céphalo-rachidien prélevé.

Par voie sous cutanée, le volume injecté était d'environ cinq à six centimètres cubes par kilogramme de poids, soit

2.5 gr. par jour de para-amino-phényl-sulfamide pour un homme de soixante kilogrammes.

Les injections intra-rachidiennes et sous cutanées furent répétées toutes les douze heures pendant les deux premiers jours, et, ensuite, une fois par jour jusqu'à guérison évidente.

Les examens du liquide céphalo-rachidien furent pratiqués quotidiennement. Ils montrèrent une chute rapide et progressive du nombre des éléments avec disparition du méningocoque en un à trois jours.

Sur les douze cas traités, ces auteurs n'eurent à déplorer qu'un seul décès ; encore s'agissait-il d'un malade amené dans un état désespéré avec des symptômes encéphalitiques : il mourut de pneumonie en dépit du fait que le liquide céphalo-rachidien était stérile depuis trois jours et que le nombre des éléments avait considérablement diminué. Il n'y eut aucun incident du genre de ceux observés chez des malades traités pour infection streptococcique.

La mortalité, de 9 %, ne peut avoir de signification dans une série aussi faible ; néanmoins elle est tellement inférieure à celle observée dans les cas traités par le seul drainage du liquide céphalo-rachidien que l'on ne peut s'empêcher d'attribuer cet heureux résultat au para-amino phényl-sulfamide.

A partir de ce moment les observations se multiplient. En Allemagne, PONGRATZ (*Deutsche Medizinische Wochenschrift*, T. LXIII, 25 Juin 1937, P. 1015) rapporte trois cas de méningite cérébro-spinale traités avec succès par le prontosil. Deux de ces malades avaient reçu en même temps du sérum.

C'est WEILL-HALLÉ, J. MEYER et R. TIFFENEAU qui ont rapporté la première observation recueillie en France de méningite cérébro-spinale traitée par la sulfamide ou ses dérivés (C. R. des Séances de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 29 Octobre 1937).

Il s'agit d'un nourrisson de treize mois atteint de méningite cérébro-spinale à méningocoques B, qui reçut vingt centimètres cubes de sérum antiméningococcique polyvalent et fut ensuite uniquement traité par la sulfamide, per

os. En moins de quarante huit heures le liquide céphalo-rachidien de purulent devint limpide et stérile.

Le résultat thérapeutique est d'autant plus important que, chez le nourrisson, la méningite cérébro-spinale est généralement insensible à la sérothérapie, et que cette affection, chez les sujets de cet âge, est grevée d'une lourde mortalité.

C'est à la suite de cette observation que M. R. TIFFENEAU et J. MEYER firent dans le Paris Médical un remarquable exposé du traitement de la méningite cérébro-spinale (Paris Médical, 18 Septembre 1937).

A la même séance de la Société Médicale des Hôpitaux du 29 Octobre 1937 (C. R., P. 1246) ARMAND-DELILLE, LESTOQUOY, TIFFENEAU, WOLINETZ et MEYER rapportent le cas d'un enfant de quatre ans, atteint de méningite cérébro-spinale à méningocoques B, traité parallèlement par sérum antiméningococcique intra-rachidien et sulfamide per os, et guéri en trois jours. Il ne paraît guère possible d'attribuer à la sérothérapie seule une guérison aussi rapide.

Après ces observations vient celle de M. M. WEILL-HALLÉ, COCHEMÉ et M^{lle} LAUTMANN qui présentent le cas d'un nourrisson de neuf mois atteint de méningite cérébro-spinale à méningocoques B guéri en trois jours par le traitement sérum antiméningococcique intra-rachidien + sulfamide, per os.

WILLIEN dans le Journal of American Medical Association du 26 Février 1938, rapporte le cas de cinq malades plus ou moins grièvement atteints et dont les âges variaient entre dix-huit mois et vingt-six ans. Ses observations présentent un intérêt particulier du fait que, se référant aux travaux de MARSHALL sur l'absorption et l'excrétion du produit, WILLIEN a utilisé la technique suivante :

1° Injections sous cutanées initiales à 0.8 % de sulfamide (0.05 gr. par kilogramme de poids du corps) ;

2° Administration orale du produit toutes les quatre heures, jour et nuit ;

3° Doses allant jusqu'à un gramme toutes les quatre heures, suivant l'état et l'âge du malade ;

4° Continuation de la thérapeutique à doses réduites, pendant une dizaine de jours, après le retour à la normale.

5° Prescriptions de bicarbonate de soude en même temps que le sulfamide, afin de combattre l'acidose.

6° Défense de donner du sulfate de magnésium ou de sodium pour éviter la sulfhémoglobinémie.

L'évolution de ces cinq cas s'est terminée d'une façon favorable, et le traitement per os suffit sans qu'il soit besoin d'y adjoindre des injections. Une seule intolérance fut notée chez un malade : acidose, cyanose et éruption, intolérance qui disparut immédiatement après l'arrêt du traitement par ce produit.

Après WILLIEN, c'est ELDAHL (The Lancet, 26 Mars 1938) qui publie douze cas traités, par voie intra-rachidienne, à la sulfamide en solution à 0.8 % avec trois décès seulement, soit 25 %, alors que l'année précédente le taux de mortalité s'élevait à 70 % chez des enfants du même âge.

En même temps, TIXIER, dans la Revue Médicale Française de Mars 1938, publie le cas d'un nourrisson de dix-huit mois, chez lequel une seule injection de sérum anti-méningococcique polyvalent fut faite, et qui, par la suite, ne fut traité que par la sulfamide par la voie orale. La guérison sans séquelle fut obtenue.

CRAWFORD et FLEMING (The Lancet, 30 Avril 1938) obtinrent des résultats encore plus significatifs, en associant les injections intra-rachidiennes à l'administration orale. Sur six cas traités, ils n'eurent à déplorer qu'un seul décès, et encore le liquide céphalo-rachidien de cet enfant était devenu stérile.

CHAPITRE QUATRE

SUR DEUX CAS D'OBSERVATION PERSONNELLE DE MÉNINGITE CÉRÉBRO - SPINALE DU NOURRISSON REBELLES AU SÉRUM ANTIMÉNINGOCOCCIQUE TRAITÉS TARDIVEMENT ET GUÉRIS PAR LE PARA - AMINO - PHÉNYL - SULFAMIDE

C'est à la suite de la série d'observations cliniques citées au chapitre précédent que sont entrées dans notre service de contagieux de l'Hôpital de Montfermeil, à peu de jours de distance, les deux méningites cérébro-spinales qui ont déjà fait l'objet d'une communication tant à la Société de Thérapeutique en collaboration avec le Docteur Jacques ODINET (Séance du 14 Décembre 1938), qu'au journal « La Médecine Infantile » (Juillet 1939), en collaboration avec le Docteur J.-J. GOURNAY, et que nous avons soignées parallèlement.

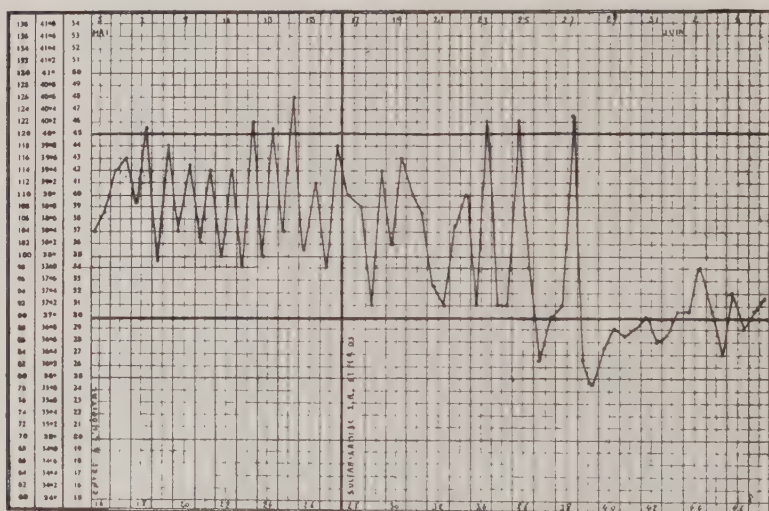
OBSERVATION N° 1.

Danièle B..., âgée de quinze mois, entre dans notre service dans la soirée du 5 Mai 1938 pour méningite cérébro-spinale dont le diagnostic vient d'être affirmé par le laboratoire.

Le début de la maladie remonte au 20 Avril 1938. A cette date, l'enfant est prise brusquement d'une crise convulsive avec fièvre élevée, 38° à 39°.

Le 26 Avril apparaissent des vomissements ; en même temps, une constipation opiniâtre s'est installée. L'enfant crie sans discontinuer.

Mais, ce n'est que le 4 Mai que les signes méningés sont assez nets pour justifier une ponction lombaire qui donne issue à un liquide franchement louche et contenant des diplocoques du type WEICHSELBAUM. C'est alors, au seizième jour de la maladie, que l'enfant est envoyé dans notre service.



Dès le premier examen, on constate l'existence de contractions marquées ; la tête est rejetée en arrière et ne peut être fléchie ; le rachis est incurvé à concavité postérieure ; les jambes sont repliées en chien de fusil. Toute tentative de mobilisation est absolument impossible en raison de la douleur qu'elle provoque ; les mouvements de rotation de la nuque sont conservés. Il existe enfin du strabisme convergent par paralysie oculaire.

Cependant l'aspect général de l'enfant est satisfaisant. La température est à 38°7. Le pouls bat à 124.

Une nouvelle ponction lombaire est aussitôt pratiquée en position couchée. Elle permet de retirer un liquide louche, fortement hypertendu (40 au manomètre de Claude), dont l'examen pratiqué au laboratoire de l'Hôpital fournit les renseignements suivants :

Albumine	0.40 gr.
Sucre	Absence
Très nombreux polynucléaires et mononucléaires altérés	
Très rares diplocoques intra et extracellulaires à Gram négatif	
Culture	Méningocoques

L'enfant reçoit aussitôt, par voie intra-rachidienne, vingt centimètres cubes de sérum antiméningococcique polyvalent, et par voie intra-musculaire, dix centimètres cubes. Ces injections sont répétées chaque jour jusqu'au 16 Mai inclusivement.

En même temps, on donne par voie buccale une dose quotidienne de 0.50 gr., puis un gramme de di (para-acétyl-amino-phényl) sulfone (1399 F).

Ce traitement n'amène aucune amélioration : les contractions ne cèdent pas ; la température oscille entre 38° et 40° ; les examens quotidiens du liquide céphalo-rachidien ne révèlent aucune sédation, bien au contraire, puisque l'examen du 16 Mai donne les résultats suivants :

Albumine	0.56 gr.
Sucre	Néant
Nombreux polynucléaires et mononucléaires altérés	
Nombreux diplocoques intra et extracellulaires à Gram négatif	
Culture	Méningocoques

A partir du 17 Mai (vingt-huitième jour de la maladie), le traitement est complètement modifié : on pratique une ponction lombaire quotidienne, suivie d'une injection intrarachidienne de : six puis huit centimètres cubes de para-amino-phényl-sulfamide en solution à 0.8 %. En même temps ; on administre, par voie buccale, une dose quotidienne de 0.50 gr. puis 3 grammes du même produit.

Du 17 au 28 Mai, on ne note guère d'amélioration clinique. Les signes de la série méningée persistent, et la petite malade présente une température à grandes oscillations. Mais, déjà, l'examen du liquide céphalo-rachidien montre une légère amélioration :

Albumine	0.86 gr.
Sucre	Traces
Nombreux mononucléaires et lymphocytes	
Quelques polynucléaires	
Quelques cellules endothéliales	
Absence de germes à l'examen direct	
Culture	Très rares méningocoques

Le 28 Mai au matin, on constate, pour la première fois, une amélioration clinique notable avec chute de la température à 37°, qui va de pair avec la disparition complète des méningocoques dans le liquide céphalo-rachidien tant à l'examen direct qu'après culture en milieu approprié. C'est ainsi que l'examen du 30 Mai montre :

Albumine	0.71 gr.
Sucre	Traces légères
Liquide xanthochromique contenant quelques hématies	
Quelques polynucléaires et mononucléaires	
Rares cellules épithéliales	
Pas de germes à l'examen direct	
Culture	Négative

Le 31 Mai, ces résultats sont confirmés avec une baisse sensible de l'albumine (0.56 gr.) et une hausse de sucre (0.38 gr.).

En présence de ces faits, la thérapeutique intra-rachidienne est arrêtée, et l'enfant continue seulement à prendre par voie buccale, un gramme de 1162 F.

Le 3 Juin, une dernière ponction lombaire est pratiquée pour contrôler l'état du liquide céphalo-rachidien qui est parfaitement limpide et dont l'examen donne le résultat suivant :

Albumine	0.40 gr.
Sucre	0.40 gr.
Leucocytes : un peu au-dessus du chiffre normal	
Absence de germes à l'examen direct	
Culture	Négative

Durant ces derniers jours, l'amélioration clinique s'est encore accentuée : l'enfant commence à jouer, s'intéresse à ce qui se passe autour d'elle, a bon appétit. Un examen minutieux ne décèle aucune séquelle neurologique.

Elle sort de l'Hôpital, complètement guérie, le 2 Juillet 1938.

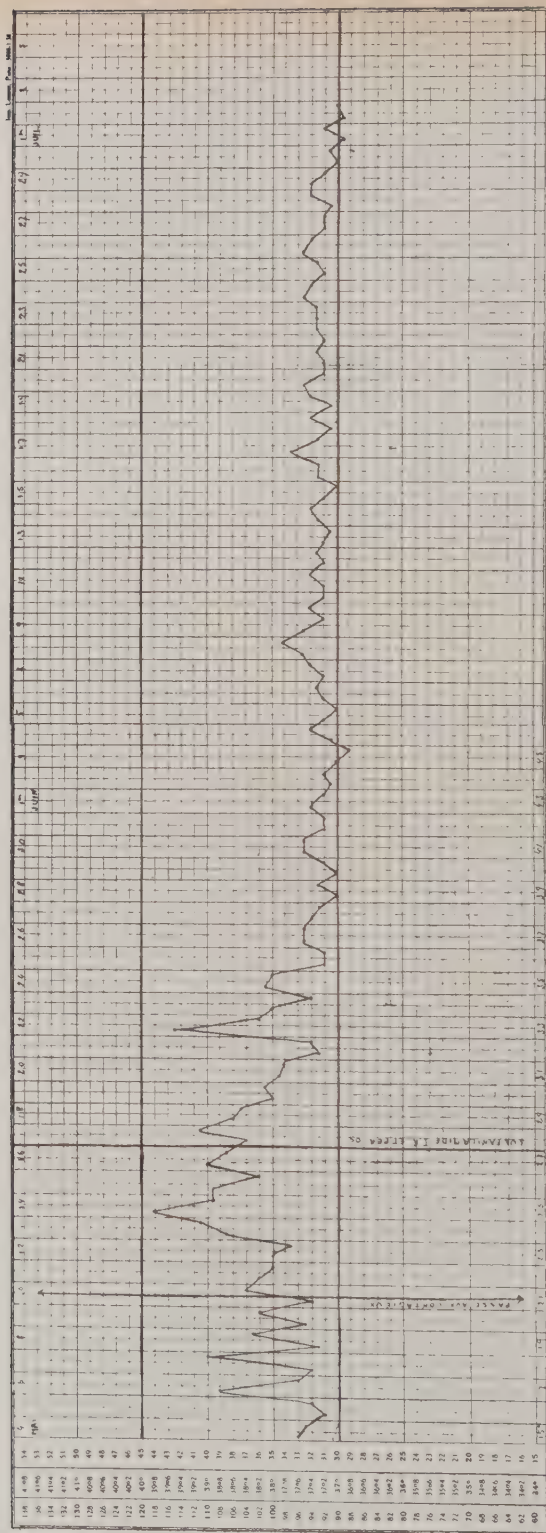
OBSERVATION N° 2.

Fernand B... est un nourrisson de quatre mois, né à sept mois de grossesse, le 28 Décembre 1937, aux antécédents familiaux peu encourageants. Son père est atteint de bronchite chronique et il n'est pas possible de préciser davantage le diagnostic. Sa mère aurait, antérieurement, présenté des signes de paludisme et elle est, à cette époque, soignée pour salpingite. Un frère aîné est mort de méningite, sans qu'il soit possible, là aussi, de préciser l'étiologie.

Le 20 Avril 1938, ce nourrisson frêle et malingre est pris, brusquement, d'une hyperthermie considérable, à 40°, sans aucun autre signe.

On fait d'abord un diagnostic d'otite, et on pratique une double paracentèse. Bien que celle-ci n'ait pas ramené de pus, et n'ait aucunement provoqué la sédation des symptômes, on maintient ce diagnostic jusqu'au 4 Mai, date à laquelle l'enfant entre dans le service d'enfants de l'hôpital de Montfermeil.

L'aspect est à ce moment, celui d'une infection grave, avec température oscillant entre 37° et 40°, vomissements et crises convulsives. Cependant, la fontanelle n'est pas tendue, il n'y a pas de contractures. L'apparition de ces deux derniers symptômes le 9 Mai, incite notre collègue CORNILLON, interne du service d'enfants, à pratiquer une ponction lombaire qui ramène un liquide très trouble, hyper-tendu, dont l'examen fournit les renseignements suivants :



Albumine	3.20 gr.
Sucre	Néant.
Très nombreux polynucléaires altérés	95 %
Quelques mononucléaires.....	5 %
Absence de germes à l'examen direct.	
Culture	Méningocoques.

Les signes méningés se précisent, d'ailleurs, dans la journée et aucun doute n'est plus possible au moment où parviennent les résultats du laboratoire.

Le 10 Mai, l'enfant passe dans notre service de contagieux. Il s'agit d'un nourrisson malingre, en mauvais état général, pesant 4930 grammes. Du point de vue clinique, on observe des contractures assez marquées, du Kernig, du strabisme (ce dernier symptôme, selon les parents, existait avant la maladie).

L'enfant a des vomissements fréquents, présente de la diarrhée, la température est à 38°4.

Du 10 au 16 Mai, l'enfant est traité parallèlement au cas précédent, chaque jour par injections de sérum antiméningococcique : Cinq centimètres cubes intra-rachidien et dix centimètres cubes intra-musculaire.

En même temps, il prend, par voie buccale, 0,50 gr. de di (para - acétyl - amino - phényl) sulfone (1399 F.) chaque jour.

Ce traitement est poursuivi jusqu'au 16 Mai inclusivement. Comme dans le cas précédent, il n'amène aucune amélioration : l'enfant se cachectise à la suite de vomissements répétés ; les contractures persistent, la température oscille entre 38° et 39°8. Surtout la ponction lombaire du 17 Mai, pratiquée en position couchée, montre l'existence d'une hypertension rachidienne considérable (90 au manomètre de Claude) ; le liquide fourmille de méningocoques aussi bien à l'examen direct qu'à la culture.

Le 17 Mai (vingt-huitième jour de la maladie) et toujours parallèlement à l'observation N° 1, ce traitement est complètement modifié et l'enfant reçoit chaque jour une injection intra-rachidienne de quatre centimètres cubes de solution de para-amino-phényl-sulfamide à 0.8 %. Il prend, en même temps, par la bouche, 0.25 gr. puis 2 grammes du même produit.

Dès les premiers jours qui suivent l'institution du traitement l'état de l'enfant s'améliore rapidement. En quatre jours la température passe progressivement de $39^{\circ}1$ à $37^{\circ}3$ et l'examen du liquide céphalo-rachidien pratiqué quotidiennement montre une diminution progressive du nombre des méningocoques.

Le 22 Mai, la courbe thermique fait un clocher à $39^{\circ}5$, puis, dans les jours suivants, s'abaisse progressivement aux environs de 37° sans jamais plus dépasser $37^{\circ}5$.

Le vomissements diminuent en nombre et surtout en quantité, les contractures cèdent également ; l'enfant reste très amaigri. Le liquide céphalo-rachidien subit également, pendant ce temps, des modifications favorables : le liquide est moins trouble, les polynucléaires font place à des mononucléaires, les méningocoques disparaissent à l'examen direct puis à la culture. La ponction lombaire pratiquée le 29 Mai, donne les résultats suivants :

Pression au manomètre de Claude en position couchée : 20.

Liquide xanthochromique après centrifugation ; très rares polynucléaires ; nombreux mononucléaires.

Absence de germes à l'examen direct.

Culture : Négative.

Le 30 et le 31 Mai, nouveaux examens négatifs ; arrêt de toute thérapeutique intra-rachidienne. Par précaution, la thérapeutique, par voie buccale est continuée pendant quelques jours encore.

Le 3 Juin, un examen de contrôle du liquide céphalo-rachidien est encore pratiqué. Il reste négatif de même que les prélèvements du nez et de la gorge.

La convalescence se poursuit très favorablement et l'enfant quitte le service le 2 Juillet complètement guéri et ne paraissant garder aucune séquelle de cette méningite ayant duré quarante jours.

En résumé :

Il s'agissait, dans les deux cas, de nourrissons atteints de méningite cérébro-spinale reconnue et traitée tardivement.

Pendant une première phase de onze jours dans un cas, et de dix jours dans l'autre, nous avons essayé la sérothérapie antiméningococcique associée au di (para-acétyl-amino-phényl) sulfone (1399 F.) par voie buccale. Nous n'avons observé aucune amélioration.

Dans une seconde phase, nous avons remplacé ces deux agents thérapeutiques par le para-amino-phényl-sulfamide, administré à la fois par voie intra-rachidienne et par voie buccale. Dans les deux cas, nous avons observé, dans un délai de quelques jours une guérison complète et sans séquelles.

Nous n'avons observé, pendant ce traitement, aucun incident ; le produit a été bien toléré, n'a provoqué ni nausées, ni vomissements ; nous n'avons pas même observé la cyanose si fréquemment signalée et qui ne constitue d'ailleurs pas une contre indication à la continuation du traitement.

Ces deux observations, celles qui les ont précédées ou suivies appellent quelques commentaires en manière de conclusion. C'est ce que nous allons essayer de dégager au chapitre suivant.

CHAPITRE CINQ

COMMENTAIRES

COMMENTAIRES RELATIFS

AUX DEUX CAS CITÉS.

Il semble bien que tous les dérivés organiques du soufre ne sont pas doués de la même activité à l'égard du méningocoque. Si, à M. FOURNEAU et à ses collaborateurs, le di (para-acétyl-amino-phényl) sulfone a paru aussi actif que le para-amino-phényl-sulfamide dans le traitement de la streptococcie expérimentale de la souris, et a semblé donner des résultats supérieurs dans le traitement de la gonococcie, la même impression ne se dégage pas de nos observations pour le méningocoque. C'est un fait qui ne doit pas d'ailleurs surprendre et le phénomène remarquable est plutôt, comme le font remarquer M. et M^{me} TREFOUEL, NITTI et BOVER, la polyvalence du para-amino-phényl-sulfamide.

Il est vrai, qu'en raison de l'insolubilité presque absolue du 1399 F. nous avons dû nous contenter de l'administrer per os, mais nous avons poursuivi cette médication pendant un temps suffisant pour lui permettre d'agir.

Dans les deux cas qu'il nous a été donné de soigner, les résultats sont d'autant plus probants qu'il y a un exact parallélisme dans l'évolution de la maladie. Les deux nourrissons ont été mis simultanément à la thérapeutique sulfamidée. Avec une courbe thermique différente ils ont donné, en même temps, les mêmes résultats de laboratoire pour aboutir, en fin de compte, au même but : la guérison sans séquelles.

En comparant nos résultats à ceux des auteurs étrangers qui ont traité leurs malades avec le même médicament, usant même de solutions aux mêmes concentrations

(0.8 %), nous avons été frappés par le fait que ces divers auteurs obtenaient une stérilisation du liquide céphalo-rachidien en un temps variant de vingt-quatre heures à quatre jours, tandis que, dans les deux cas que nous publions, cette même stérilisation n'a été obtenue qu'en douze et treize jours.

A cela deux causes essentielles nous sont apparues : la première est que la thérapeutique sulfamidée a été instaurée très tardivement (vingt-huitième jour de la maladie dans l'un et l'autre cas) ; la seconde consistait dans notre inexpérience du produit et la méconnaissance de sa posologie exacte ; il nous semble que nous avons fait preuve, du moins au début, de timidité.

COMMENTAIRES GÉNÉRAUX.

Depuis bientôt un an que ces deux observations furent publiées pour la première fois, les Journaux Médicaux en ont présenté nombre d'autres tant en France qu'à l'Étranger. Malgré le très grand intérêt que certaines d'entre elles comportent, il n'est pas dans nos intentions de les reprendre toutes. Nous ne mentionnerons qu'un des derniers articles dû à la plume de MM. MURAZ, CHIRLE & QUEGUINER (Presse Médicale du 16 Juillet 1938) et relatif à l'épidémie de méningite cérébro-spinale du Niger Français.

Ces auteurs présentent, en conclusion, le résumé comparatif suivant des modes de traitement utilisés et des résultats obtenus :

MODES DE TRAITEMENT	NOMBRES DE MALADES TRAITÉS	MORTALITÉ %
Au sérum seul	49	22,4
Au sérum + sulfamide per os . .	23	8,7
Par sulfamide intra - rachidien seul	54	14,8
Par sulfamide per os seul	271	10,7

Ces résultats statistiques sont probants et d'autant plus

intéressants qu'ils représentent la conclusion de la première étude comparative faite à une aussi vaste échelle.

L'efficacité thérapeutique du para-amino-phényl-sulfamide en matière de méningite cérébro-spinale n'est plus à prouver et nous pensons, qu'à l'avenir, le praticien aura le droit et même le devoir d'utiliser et de prescrire ce produit.

S'il doute encore de son activité et éprouve quelques scrupules à l'utiliser seul, il aura toujours intérêt à l'associer à la sérothérapie. Cependant cette association est encore discutée ; car, si la plupart des auteurs n'y voit que des avantages, M. L.-E. TIXIER pense que le sérum antiméningococcique doit être rigoureusement pros crit pour les raisons suivantes :

1° Il est inopérant ;

2° Administré le premier jour, il entraîne généralement, après une incubation de huit à dix jours, une réaction sérique d'autant plus gênante qu'il est bien difficile de savoir si les phénomènes généraux ultérieurs sont ceux de la réaction sérique ou s'ils sont, au contraire, les témoins d'une rechute ;

3° La sérothérapie longtemps poursuivie rend les méningocoques non seulement résistants au sérum, mais également résistants, ce qui est beaucoup plus grave, à la sulfamide.

De ceci, deux faits se dégagent donc nettement :

1° En cas de méningite cérébro-spinale il faut toujours administrer la sulfamide ;

2° Le seul point discuté reste celui de l'efficacité et en conséquence de l'utilisation de la sérothérapie.

En dehors de ses propriétés aussi bien prophylactiques que curatives dont la preuve n'est plus à faire, les avantages de l'emploi du para-amino-phényl-sulfamide sont multiples :

1° Il ne nécessite pas une identification exacte du méningocoque en cause (ni même du germe, si l'on considère les

heureux résultats obtenus dans la méningite à streptocoques et même à pneumocoques), aux fins de substituer à la sérothérapie polyvalente une sérothérapie spécifique. Ceci représente un sérieux avantage, car cette identification est toujours difficile loin des grands centres spécialisés, ce qui se présente dans la grosse majorité des cas.

2° Le traitement par voie orale suffit souvent, d'où simplicité d'application.

3° Enfin, dans les cas où on voudra y adjoindre le traitement par voie intra-rachidienne, le produit n'est pas onéreux, si on en compare le prix à ceux des sérums habituellement prescrits dans les méningites ; ce point de vue économique, quoique secondaire, n'est pas négligeable.

NOTES SUCCINCTES SUR LA POSOLOGIE ET LE MODE D'ADMINISTRATION

Nous n'avons pas l'intention de développer ici la question de la posologie et de la conduite du traitement de la méningite par la sulfamide, ce qui a fait l'objet de nombreuses publications et surtout d'un remarquable travail de M. René MARTIN dans le *Paris Médical*. Nous voudrions, néanmoins, terminer en donnant les lignes générales de cette question.

Le para-amino-phényl-sulfamide étant doué de propriétés aussi bien prophylactiques que curatives, on n'hésitera pas à l'employer, en cas d'épidémie, pour préserver les enfants ayant vécu dans le voisinage des malades. (L.-E. TIXIER).

Les doses à prescrire, en cas de maladie, sont les doses fortes conseillées par la plupart des auteurs depuis STANLEY BANKS jusqu'à René MARTIN.

STANLEY BANKS, en particulier, utilise des doses massives du produit atteignant 0.15 gr. par kilogramme de poids du corps, et chez les enfants il double ou triple cette dose.

Il semble néanmoins, qu'en règle générale, on puisse s'en tenir aux doses prescrites par L.-E. TIXIER. A savoir, par la bouche, chaque jour :

3 à 5 grammes, entre dix et quinze ans.

1.5 à 4 grammes, entre deux et dix ans.

1 à 2 grammes, chez les nourrissons.

Ces doses étant progressivement diminuées.

Ce médicament s'éliminant assez rapidement, il y a avantage à le donner par prises fractionnées toutes les trois heures, et même, en cas d'urgence, toutes les deux heures le jour et toutes les trois heures la nuit. (L.-E. TIXIER).

Cette administration suffit-elle ? Nous pensons, quant à nous, qu'il y a toujours intérêt, dans les formes graves, à associer la thérapeutique intra-rachidienne à celle par voie orale.

En tout état de cause, il y a lieu d'injecter la solution à 0.8 %, en volumes de cinq à dix centimètres cubes inférieurs à ceux du liquide céphalo rachidien prélevés, ces doses variant, selon l'âge et le poids, de cinq à trente centimètres cubes.

Certains auteurs recommandent la voie intra-musculaire et la voie sous cutanée. SCHWENTKER, en particulier, préconise la voie sous cutanée à la dose de cinq centimètres cubes par kilogramme de poids, en sus de la quantité injectée par voie intra-rachidienne. Elle a cet avantage, sur l'administration orale, de ne pas être rejetée par vomissements, ce qui arrive fréquemment surtout chez les nourrissons.

Dans ces cas de vomissements, on pourra toujours avoir recours au suppositoire, dont la posologie sera la même que dans l'administration orale ; il existe d'ailleurs dans le commerce de tels suppositoires dosés à un gramme de 1162 F. Mais il semble que l'absorption, par cette voie, ne donne pas les mêmes résultats que par voie orale. C'est cette dernière qui paraît la meilleure et c'est celle à laquelle on aura toujours recours.

CONCLUSION

1° Les différents dérivés organiques du soufre ne sont pas doués de la même activité vis-à-vis du méningocoque.

2° Dans l'état actuel de la question le para-amino-phényl-sulfamide paraît être de tous les dérivés organiques connus le plus offensif pour le méningocoque.

3° L'inocuité du para-amino-phényl-sulfamide par voie buccale se retrouve lors de son administration par voie rachidienne.

4° Si jusqu'ici le para-amino-phényl-sulfamide a été administré en même temps que le sérum il semble que le temps est proche où il se sera définitivement substitué à ce dernier.

5° Il semble jusqu'à nouvel ordre qu'il faille utiliser concurremment la voie buccale et la voie rachidienne, la première dans certains cas semblant suffisante si la ponction lombaire est impossible.

6° L'activité du para-amino-phényl-sulfamide sur les différentes variétés de méningocoques paraît dispenser de l'identification du microbe toujours difficile loin des grands centres spécialisés.

Vu : *Le Doyen,*
TIFFENEAU.

Vu : *Le Président de Thèse,*
LEREBoullet.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

DONNÉES EXPÉRIMENTALES SUR LA CHIMIOTHÉRAPIE DES MALADIES INFECTIEUSES.

- BIGLER, CLIFTON & WERNER. — J. Am. Med. Assoc. 110, 343 (1938).
- BLISS & LONG. — Bull. J. Hopskins Hosp., 60, 149 (1937).
- BLISS & LONG. — J. Am. Med. Assoc., 109, 1524 (1937).
- BOSSE. — Inaug. Dissert. Dt Med. Marburg (1935).
- BRANHAM & ROSENTHAL. — Publ. Healt Rep., 52, 685 (1937).
- BROCQ-ROUSSEAU. — C. R. Soc. Biol., 119, 272 (1935).
- BURGERS. — D. m. W., 63, 672 (1937).
- BUTTLE. — Proc. Roy. Soc. Med., 31, 154.
- BUTTLE, GRAY & STEPHENSON. — Lancet, 230, 1286 (1936).
- BUTTLE, PARISH, MCLEOD & STEPHENSON. — Lancet, 232, 681 (1937).
- BUTTLE, STEPHENSON, SMITH, DEWING & FOSTER. — Lancet, 232, 1331 (1937).
- COLEBROOK, BUTTLE & O'MEARA. — Lancet, 231, 1323 (1936).
- COLEBROOK & KENNY. — Lancet, 230, 1279 (1936).
- COOPER, GROSS & MELLON. — Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 36, 148, 225, 311, 535, 678, 774 (1937).
- COOPER, GROSS & MELLON. — J. Bact., 33, 72 (1937).
- COOPER, GROSS & MELLON. — J. Am. Med. Assoc., 108, 1858, (1937).
- DEES & COLSTON. — J. Am. Med. Assoc., 108, 1855 (1937).
- DOMAGK. — D. m. W., 61, 250 (1935).
- DOMACK. — Z. kl. Med., 132, 775 (1937).
- DUREL. — Bull. Soc. Dermatol., 1850 (1937).
- DYKE. — Pharmaceut. J., 104 (1937).
- FELKE. — Kl. W., 17, 13 (1938).
- FISCHER. — Arch. intern. Pharm., 56, 131 (1937).
- FOURNEAU. — Gaz. des Hop., 29 Avril 1939.

- FOURNEAU, TREFOUEL (M. et M^{me}). NITTI & BOVET. — C. R. Soc. Biol., 122, 652 (1936).
- FOURNEAU, TREFOUEL (M. et M^{me}). NITTI & BOVET. — Bull. Ac. Med., 118, 210 (1937).
- FOURNEAU, TREFOUEL (M. et M^{me}). NITTI & BOVET. — C. R. Acad. Soc., 205, 299 (1937).
- FOURNEAU, TREFOUEL (M. et M^{me}). NITTI & BOVET. — C. R. Soc. Biol., 127, 393 (1938).
- FRUHLING. — Thèse Dt Med. Kœnigsberg (1936).
- FULLER. — Lancet, 232, 194 (1937).
- GAY & CLARK. — J. Exp. Med., 66, 535 (1937).
- GLEYS. — C. R. Acad. Soc., 204, 1907 (1937).
- GLEYS & GIRARD. — Presse Med., 1775 (1936).
- GLEYS & GIRARD. — C. R. Soc. Biol., 125, 1027 (1937).
- GOISSEDET, DESPOIS, GALLIOT & MAYER. — C. R. Soc. Biol., 121, 1082 (1936).
- GRUBE. — Inaug. Diss. Med. Dent. Kœnigsberg (1935).
- HALPERN & MAYER. — Presse Med., 747 (1937).
- HAWKING. — Lancet, 233, 1019 (1937).
- HEITZ-BOYER, NITTI & TREFOUEL. — Bull. Soc. Derm., 1899 (1937). — Soc. Urolog., 45, 65 (1938).
- HEROLD. — The Urol. and Cut. Rev., 41, 468 (1937).
- HYKES (M. et M^{me} & RERABEK. — C. R. Soc. Biol., 126, 635 (1937).
- JOHNSON & PEPPER. — J. Am. Med. Assoc., 110, 51 (1938).
- KENNY. — Lancet, 233, 119 (1937).
- LEVADITI. — Monogr. Inst. Alfred Fournier (1937).
- LEVADITI, GIRARD & VAISMAN. — Bull. Soc. Dermatol., 1887 (1937).
- LEVADITI & VAISMAN. — C. R., 200, 1694 (1935).
- LEVADITI & VAISMAN. — C. R. Soc. Biol., 125, 604 (1937).
- LOCKE, BRAGDON & MELLON. — Science, 86, 228 (1937).
- LONG & BLISS. — J. Am. Med. Assoc., 108, 32 (1937).
- Mc PHERSON & BROWN. — Bull. J. Hopkins Hosp., 61, 272 (1937).
- MARSHALL. — J. Biol. Chem., 122, 263 (1937).
- MARSHALL, CUTTING & EMERSON. — J. Am. Med. Assoc., 108, 953 (1937).
- MARSHALL, CUTTING & EMERSON. — J. Pharm. Exp. Ther., 61, 191, 196 (1937).
- MARSHALL, CUTTING & EMERSON. — Science, 85, 202 (1937).
- MARSHALL. — Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 36, 422 (1937).
- MARSHALL, CUTTING & EMERSON. — J. Am. Med. Assoc., 110, 252 (1938).
- MAYER. — Bull. Ac. Med., 117, 727 (1937).

- MELLON & BAMBAS. — Med. Rep., 246, 247 (1937).
MELLON & BAMBAS. — Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 36, 682 (1937).
MELLON, GROSS & COOPER. — J. Am. Med. Assoc., 108, 1858 (1937).
MEYER. — Thèse Dt Med. Kœnigsberg (1937).
MIETZSCH. — Ber. d. Chem. Gas., 71, 15 (1938).
MONTESTRUC. — Bull. Soc. Path. Ex., 30, 15 (1937).
NITTI & BOVET. — C. R. Soc. Biol., 118, 1277 (1935).
NITTI & BOVET. — C. R. Acad. Soc., 202, 1221 (1936).
NITTI & BOVET. — Rev. d'immunol., 5, 450, 460 (1936).
NITTI, BOVET & DEPIERRE. — C. R. Soc. Biol., 124, 16 (1937).
NITTI & MEUNIER. — C. R. Soc. Biol., 127, 688 (1938).
OSGOOD. — J. Am. Med. Assoc., 110, 349 (1938).
PALAZZOLI & BOVET. — Bull. Soc. Derm., 1900 (1937).
POULAIN. — Thèse Dt. Med. Paris (1936).
PROOM. — Lancet, 323, 16 (1937).
RAIZISS, SEVERAC & MOETSCH. — J. of Chemiotherapy, 14 1 (1937).
RAIZISS, SEVERAC, MOETSCH & CLEMENCE. — J. of Chemiotherapy, 14, 91 (1938).
RICH & FOLLIS. — Bull. J. Hopkins Hosp., 62, Janvier 1938.
ROSENTHAL. — Publ. Health Rep., 52, 48, 192, 1211 (1937).
ROSENTHAL, BAUER & BRANHAM. — Publ. Health Rep., 52, 662 (1937).
SMORODINTZEW. — Sovjet Vrach (en Russe), J., 61, 590 (1937).
THOMASCHAT. — Thèse Dt Med. Kœnigsberg (1936).
TREFOUEL (M. et M^{me}), NITTI & BOVET. — C. R. Soc. Biol. 120, 756 (1935).
TREFOUEL (M. et M^{me}), NITTI & BOVET. — Ann. Inst. Past., 58, 30 (1937).
TREFOUEL (M. et M^{me}), NITTI & BOVET. — Presse Med., 45, 839 (1937).
WHITBY. — Lancet, 232, 1517 (1937).

LA SÉROTHÉRAPIE & LES ÉLÉMENTS NOUVEAUX DU TRAITEMENT DE LA MÉNINGITE CÉRÉBRO-SPINALE.

- Archives roumaines de pathologie expérimentale et de microbiologie, T. 9, N° 3, Septembre 1936.
ARMAND-DELILLE, LESTOCQUOY, TIFFENEAU & MEYER. — Chimiothérapie de la méningite cérébro-spinale à méningocoques. Ann. Médico-chir. Nov. 1937. t. II, p. 9.

- BABONNEIX. — *Gaz. des Hôp.*, 29 Avril 1939.
- BETHOUX, GOURDON & ROCHEDIX. — Méningite cérébro-spinale à méningocoques B, guérie par l'Association de la sérothérapie et du carboxy-sulfamido-chrysoïdine. *Ann. médico-chir.*, Oct. 1937, t. II, p. 8.
- BRANHAM & ROSENTHAL, public Health Reports, 28 Mai 1937.
- Bulletins et Mémoires de la S. M. Hôp. Paris, Séances des 22 et 29 Oct. et du 5 Nov. 1937.
- BUTTLE, GRAY & STEPHENSON. — *Lancet*, t. I, 1936, p. 1286.
- COLEBROOK, BUTTLE & O'MEARA. — *Lancet*, 1936, p. 1323.
- COURTOIS-SUFFIT & GARNIER. — *S. M. H. P.*, 1926.
- CRADDOCK. — *Brit. Med. J.*, 18 Juin 1938.
- CRAWFORD & FLEMING. — *Lancet*, 30 Avril 1938.
- C. R. de la Society of Medical Officers of Health in *Lancet*, 11 Juin 1938.
- DISCOMBE. — *Lancet*, 1937,, p. 626.
- DOPTER. — Le traitement de la méningite cérébro-spinale Baillière. 1936.
- DOPTER. — Nouveau traité de la Médecine. Article Méningococcie.
- ELDAHL. — *Lancet*, 26 Mars 1938.
- ESCHBACH. — *S. M. H. P.*, 23 Oct. 1936.
- FACATSELLI. — *Archives de Med. des Enfants*, 1933.
- FOURNEAU, TREFOUEL (M. et M^{me}), NITTI & BOVET. — *Soc. Biol.* 1936, t. CXXII, p. 258.
- FULLER. — *Lancet*, 1937, p. 194.
- GERMAIN & DULISCOUET. — *Bull. Med.*, 15 Juillet 1939.
- GOISSEDET, DESPOIS & GAILLOT-MAYER. — *C. R. S. B.*, 1936, p. 1082.
- HARVIER & PERRAULT. — *Paris Med.*, 11 Déc. 1937.
- HAUTEFEUILLE. — *La Clinique*, Mars 1933.
- JAMBON & RATIE. — *Montpellier Med.*, 15 Déc. 1934.
- JEWESBURY. — *Lancet*, 4 Juin 1938.
- MARQUEZY. — *Journal de Med. et de Chir. pratiques*, 10 Mars 1935.
- MARSHALL, KENDALL, EMERSON & CUTTING. — *J. of. Am. Med. Assoc.*, 20 Mars 1937.
- MONNIER-VINARD, CHABANIER & PENNAULT. — *S. M. H. P.* 1931.
- MURAZ, CHIRLE & QUEGUINER. — *Presse Médicale*, 16 Juillet 1938.
- NITTI & BOVET. — *Rev. d'immunologie*, 1936, p. 460.
- PAISSEAU, FOURNANT & PATEY. — *S. M. H. P.*, Février 1933.
- PONGRATZ. — *Deut. Med. Woch.*, 23 Juin 1937. .
- PROOM. — *Lancet*, 2 Janvier 1937, p. 16.

- PROOM & BUTTLE. — *Lancet*, 13 Mars 1937.
- ROSENTHAL, BAUER & BRANHAM. — *Public Health Rep.*, 21 Mai 1937.
- SCHMIDT. — *Deut. Med. Woch.*, 1936 ; N° 22, p. 881.
- SCHWENTKER, SIDNEY, GELMAN, PERRIN & LONG. — *J. of Am. Med. Assoc.*, 24 Avril 1937.
- SCHWENTKER. — *J. of Am. Med. Assoc.*, 6 Nov. 1937.
- SEZARY & FRIEDMANN. — *S. M. H. P.*, 1936, p. 636.
- SEZARY & HOROWITZ. — *S. M. H. P.*, 1936, p. 767.
- TAMALET. — *Arch. de Med. et de Ph. militaires*, Février 1934.
- TEISSIER. — *Arch. de Med. et de Ph. militaires*, Février 1925.
- TIFFENEAU & J.-J. MEYER. — *Paris Med.*, 18 Sept. 1937.
- TIFFENEAU. — *Gaz. des Hôp.*, 29 Avril 1939.
- TREFOUEL (M. et M^{me}), NITTI & BOVET. — *Soc. Biol.*, 1935 et *Presse Med.*, 5 Juin 1937.
- P.-E. WEIL, DUCHON & BONNER. — *S. M. H. P.*, 17 Mars 1933.
- WEILL-HALLE, MEYER & TIFFENEAU. — *Soc. Med. des Hôp. de Paris*, 22 Oct. 1937.
- WEINER & BACCAL. — *Arch. de Med. des Enfants*, Oct. 1936. t. 39, N° 10.
- WILLIEN. — *J. of Am. Med. Assoc.*, 26 Février 1938.

TABLE DES MATIÈRES

	PAGES
INTRODUCTION	13
CHAPITRE I.	
<i>Les dérivés organiques du soufre :</i>	15
1° Diazoïques aromatiques	16
2° Dérivés aromatiques à fonction amine et sulfamide	17
3° Sulfones aromatiques	20
CHAPITRE II.	
<i>Expérimentation au laboratoire des dérivés organiques du soufre. — Historique et résultats</i>	23
CHAPITRE III.	
<i>Expérimentation clinique des dérivés organiques du soufre en matière de méningite cérébro-spinale. — Historique et résultats</i>	25
CHAPITRE IV.	
<i>Sur deux cas, d'observation personnelle, de méningite cérébro-spinale du nourrisson, rebelles au sérum antiméningococcique, traités tardivement et guéris par le para-amino-phényl-sulfamide</i>	29
CHAPITRE V.	
<i>Commentaires :</i>	
1° Relatifs aux deux cas cités	39
2° Généraux (en marge d'une publication récente)	40
3° Notes succinctes sur la posologie et le mode d'administration.	42
CONCLUSIONS	45
BIBLIOGRAPHIE	49

